

Vitamina D e insuficiencia cardíaca. Fisiopatología, prevalencia, y asociación pronóstica

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000300007>

Groba Marco MV¹, García Quintana A¹, Galván Ruíz M¹, Rúa-Figueroa Erausquín D¹, Sosa Henríquez M²

¹ Servicio de Cardiología - Hospital Universitario Dr. Negrín - Las Palmas de Gran Canaria (España)

² Departamento de Ciencias Médico-Quirúrgicas - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Unidad Metabólica Ósea - Hospital Insular - Las Palmas de Gran Canaria (España)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de primer orden de salud pública caracterizado por una elevada mortalidad, hospitalizaciones frecuentes y deterioro de la calidad de vida, con una prevalencia e incidencia que está aumentando en todo el mundo^{1,2}. Aunque el pronóstico ha mejorado en las últimas décadas gracias a la mejoría diagnóstica y terapéutica de las enfermedades cardiovasculares, la morbimortalidad de estos pacientes sigue siendo elevada³. Todo ello conlleva que se sigan necesitando nuevos objetivos y opciones de tratamiento.

Tradicionalmente, la vitamina D se había asociado únicamente con la salud ósea, aceptándose que la deficiencia de vitamina D provocaba osteomalacia y osteoporosis en adultos y raquitismo en los niños^{4,5}. Sin embargo, datos obtenidos en los últimos años indican que la vitamina D es un importante micronutriente para una función óptima de muchos órganos y tejidos en todo el cuerpo, incluidos el sistema cardiovascular^{6,7}. Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D puede ser un factor importante tanto en la génesis de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular⁷ como marcador pronóstico en la IC. Datos fisiopatológicos indican que el déficit de vitamina D puede ser muy perjudicial para los pacientes afectados de IC, y que el abordaje terapéutico con suplementación de vitamina D puede ser potencialmente beneficioso, aunque todo ello no está exento de controversia⁸.

En este artículo revisamos la evidencia que hasta el momento respalda el vínculo entre la vitamina D y la IC, analizamos los potenciales mecanismos a través de los cuales la vitamina D podría ejercer sus efectos cardioprotectores y los potenciales efectos deletéreos de su déficit, y desglosamos los principales estudios sobre suplementación con vitamina D en pacientes con IC.

FISIOPATOLOGÍA DE LA VITAMINA D E INSUFICIENCIA CARDÍACA

No existe una única vía establecida ni una hipótesis única que explique la relación entre vitamina D e IC. El receptor de la vitamina D (RVD) es un receptor hormonal nuclear que media la acción del calcitriol a través de vías genómicas y no genómicas⁹. Los cardiomiocitos tienen RVD, y se conoce que el calcitriol mediante el RVD también modula importantes genes relacionados con la salud cardiovascular, por lo que pueden estar influenciados por la vitamina D¹⁰.

Los RVD funcionales se expresan en el núcleo celular o adyacente a los túbulos T de los cardiomiocitos, y también de fibroblastos cardíacos. La hipertrofia cardíaca se ha asociado con un aumento de la expresión de estos receptores en estas células. También se ha atribuido a la vitamina D una propiedad antiproliferativa mediada por la supresión de proto-oncogenes como el c-mic, así como del péptido natriurético, actuando directamente sobre el crecimiento y la diferenciación de los cardiomiocitos. Ratones sin RVD (*knock-out* del gen VDR) muestran una mayor deposición de colágeno en sus estructuras cardíacas¹⁰.

Asimismo, existen mecanismos moleculares de mayor complejidad que pueden explicar la relación entre la vitamina D y la IC. La vitamina D actúa sobre los canales del calcio de los cardiomiocitos induciendo una rápida entrada de calcio intracelular¹¹. Esta concentración intracelular de calcio controla respuestas a largo plazo de crecimiento, proliferación y muerte celular. Además, mediante la activación de la proteína C-kinasa, promueve la relajación del cardiomiocito y, por tanto, participa en la función diastólica cardíaca¹² y en la sístole cardíaca mediante la activación de la adenil-ciclase o la adenosin-monofosfato cíclica. La disfunción de cualquiera de estas vías puede producir disfunción ventricular sistólica y/o diastólica, y, en consecuencia, IC.

En la fisiopatología de la vitamina D e IC participan de manera clave varios sistemas neuroendocrinos y las citoquinas inflamatorias. Estos se activan para mantener la homeostasis circulatoria, pero a largo plazo contribuyen al aumento de las resistencias sistémicas y remodelado ventricular, desarrollando y empeorando la IC. Si bien el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS) han sido hasta el momento los más importantes en la IC, recientemente, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, sistemas contrarreguladores como los péptidos natriuréticos también están siendo claves en el abordaje diagnóstico-terapéutico de este síndrome^{13,14}.

Se ha demostrado que la vitamina D tiene una íntima relación con el SRAA. Distintos estudios han demostrado que existe una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y la actividad del SRAA¹⁵⁻¹⁷. Entre las principales acciones del SRAA se incluye la regulación del tono vascular, de la volemia, la remodelación ventricular y vascular y la activación del SNS; estando bien definido el papel clave del SRAA en la fisiopatología de la IC y de la hipertensión arterial.



La cascada de acción y fisiopatología del SRAA es la siguiente: la renina es una proteína que actúa sobre el angiotensinógeno, produciendo angiotensina I, que se transforma en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina a nivel pulmonar y vascular. La angiotensina II es una hormona potente vasoconstrictora de las arteriolas renales aferentes y eferentes, y también promueve la activación del sistema nervioso simpático (así mismo clave en la fisiopatología de la IC). La sobreactivación del SNS y del SRAA contribuye al progresivo remodelado cardíaco que puede llevar a IC. Esta hormona a su vez favorece también la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal, importante en el equilibrio electrolítico y volémico al retener sodio y agua y liberar potasio y magnesio a nivel renal¹⁸.

Aunque uno de los principales factores que estimulan la liberación de renina y por tanto el SRAA es la disminución de la perfusión renal, estudios experimentales han demostrado que tras modificar la función del RVD en animales experimentales con ratones RVD *knock-out* se objetiva un aumento de la concentración de la expresión de renina con aumento del RNAm y de su proteína en el riñón, y de la angiotensina II plasmática, en comparación con ratones *wil-type*¹⁵. En consecuencia, estos ratones *knock-out* desarrollaban más hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y un aumento de retención de líquido. La inyección de 1,25(OH)₂D lograba una supresión marcada de la renina, que también se lograba con el uso del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, captopril, o el antagonista del receptor de la angiotensina II, losartán; lo cual mostraba el papel fisiopatológico clave del SRAA^{15,19}, demostrando que la causa probable de ello es la sobreestimulación del SRAA²⁰. El papel de la angiotensina II en el aumento de la fibrosis e hipertrofia cardíaca, aumento del tono vascular y por tanto tensión arterial, así como aumento del tono simpático, y relación directa con los síntomas y progresión de la insuficiencia cardíaca en humanos, está también claramente establecido.

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con un incremento de producción y liberación de citoquinas inflamatorias, que conlleva un efecto negativo indirecto y directo sobre el corazón y otros órganos. Las citoquinas inflamatorias inducen la apoptosis de cardiomiocitos, hipertrofia, fibrosis, remodelado cardíaco y alteraciones iónicas negativas como una retención del sodio y, por tanto, retención de líquidos²¹. También aumenta la actividad catabólica e induce caquexia, lo que contribuye a la progresión del síndrome de IC²². Estudios *in vitro* han sugerido que la vitamina D inhibe citoquinas inflamatorias como la TNF- α y la IL-6, mientras que estimula citoquinas antiinflamatorias como la IL-10²³.

Los RVD también están presentes en la glándula paratiroides, y el calcitriol suprime la producción de hormona paratiroidea (PTH) e impide la proliferación de glándulas paratiroides²⁴. Cuando existe una deficiencia de vitamina D se produce un hiperparatiroidismo secundario, que también conlleva efectos deletéreos cardiovasculares y tróficos en los cardiomiocitos. Este aumento de niveles de PTH conlleva también un aumento de la presión arterial por aumento de la rigidez arterial y contribuye, por tanto y una vez más, al remodelado cardíaco en la IC secundario a la hipertrofia, apoptosis y fibrosis del ventrículo^{10,25}.

Otro mecanismo fisiopatológico es la influencia de la vitamina D en la regeneración de la matriz extracelular

del miocárdico, otra vía por la que puede resultar dañina para la estructura y función cardíaca. Estudios experimentales con ratones RVD *knock-out*, han demostrado que la ausencia de vitamina D se asocia a un incremento de la expresión y actividad de las metaloproteinasas de la matriz miocárdica (MMP), que resulta en remodelado miocárdico, incremento del depósito de colágeno y mayor fibrosis^{26,27}. La vitamina D modula la regeneración de la matriz extracelular del miocardio actuando sobre la expresión de ambas metaloproteinasas (MMP) de matriz que hidrolizan proteínas de la matriz extracelular (ECM) e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). En ratones RVD *knock-out*, la expresión desequilibrada de MMP/TIMP se caracterizó por la regulación positiva de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9 negativa de TIMP-1 y TIMP-3. El desequilibrio entre MMP y TIMP promovió la destrucción de tejido miocárdico y remodelado ventricular; todo ello íntimamente relacionado con los procesos complejos de iniciación y progresión IC diastólica y sistólica²⁸. También cabe señalar que se ha objetivado que determinadas citoquinas inflamatorias como la TNF-alfa también son un importante regulador de la actividad de las MMP, y pueden contribuir a esta vía fisiopatológica²⁹.

La enfermedad arterial coronaria es un importante factor para el desarrollo de IC, y el déficit de vitamina D se ha relacionado con un aumento de la arteriosclerosis y calcificación de las arterias coronarias^{1,9,27,30}. Esta observación es consistente con la relación inversa objetivada entre los niveles de vitamina D y la calcificación de las arterias coronarias^{6,30,31}. Está documentado que las células endoteliales también expresan RVD, y que la vitamina D aumenta la actividad de óxido nítrico *in vitro*³², mejora la producción del factor de crecimiento endotelial vascular³³ y reduce la agregación plaquetaria endotelial³⁴. Finalmente, existe evidencia de que la deficiencia de vitamina D puede ser un factor importante regulador del sistema cardiorrenal. Como hemos destacado previamente, el sistema cardiovascular y el renal están íntimamente relacionados, de tal manera que alteraciones en el funcionamiento de uno puede deteriorar progresivamente al otro³⁴.

Cuando existe una progresión del síndrome cardiorrenal esto también implica la activación neurohormonal, principalmente del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático, y de mecanismos sistémicos inflamatorios como hemos descrito con anterioridad. Esto influye una vez más en la fibrosis y el remodelado ventricular, alteraciones hidroelectrolíticas, y disfunción cardíaca y renal; desencadenando un circuito vicioso negativo en respuesta al deterioro del sistema cardiorrenal, con mayor activación neurohormonal y de citoquinas inflamatorias, lo que resulta en una mayor disfunción sistémica.

En la población con enfermedad renal crónica (ERC), al igual que en la población con IC, la prevalencia de hipovitaminosis D es elevada, y también se ha asociado con un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares³⁴. Una reducción de actividad de la enzima 1-alfa-hidroxilasa y la depleción de proteínas de unión de la vitamina D al RVD secundaria a proteinuria son las responsables de que los pacientes con ERC tengan una deficiencia de vitamina D. Por tanto, la correlación estrecha de la IC y enfermedad renal crónica resalta la importancia de la vitamina D en ambas patologías y en la fisiopatología del síndrome cardiorrenal.

Tabla 1. Prevalencia del déficit de vitamina D en insuficiencia cardíaca (IC)

Primer autor Año Tipo de estudio	Pacientes (n)	Criterio de inclusión	Definición de hipovitaminosis	Edad media (años) /mujeres (%)	Prevalencia
Gostman I <i>et al.</i> 2012 Prospectivo	3.009/46.825	Pacientes ≥ 45 años con IC vs. población control con 25-HCC medida	25-HCC <10 ng/ml	75,9 \pm 10,7/ 64,7/11,3	14,8 ng/ml/16,3ng/ml (28% frente 22%, $p < 0,00001$). En grupo IC, sólo el 8,8% tenían 25-HCC >30 ng/ml
Liu L <i>et al.</i> 2011 Prospectivo	548	IC NYHA II-IV	25-HCC <20 ng/ml	74/61	75% cohorte
Kim DH <i>et al.</i> 2008 Transversal	8.351	Adultos con niveles de 25-HCC medidos	25-HCC <30 ng/ml		74% de la población general. 89% de hipovitaminosis D en pacientes con IC y EAC
Zittermann <i>et al.</i> 2003 Transversal	24/34/34	Pacientes IC NYHA II-IV <50 años vs. ≥ 50 años vs. control sin IC ≥ 50 años		38,9/64,1/68,9	Ambos grupos con IC presentaron niveles disminuidos de 25-HCC y calcitriol ($p < 0,001$). Correlación inversa de niveles de vitamina D con severidad de IC (valorada por niveles de Nt-proBNP)
Shane E <i>et al.</i> 1997 Transversal	101	IC NYHA III-IV; consideración para trasplante	25-HCC ≤ 9 ng/ml	NE/22	17% de hipovitaminosis D en pacientes con 25-HCC ≤ 9 ng/ml y 26% con $1,25(\text{OH})_2\text{D} \leq 15$ pg/ml. Correlación inversa entre severidad de IC y niveles de vitamina D

NYHA: escala *New York Heart Association*; EAC: enfermedad aguda coronaria; Nt-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; NE: no especificado.

PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Aunque no existe consenso sobre los niveles óptimos de vitamina D, la deficiencia de esta hormona es definida por la mayoría de los expertos como un nivel de 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC) inferior a 20 ng/ml^{4,38-42}. Para ser más específicos, de acuerdo al consenso uniformemente aceptado por las sociedades científicas dedicadas al metabolismo mineral óseo, se considera que los pacientes tienen unos niveles óptimos de vitamina D cuando los valores séricos de 25-HCC estén por encima de 30 ng/ml; entre 29 y 20 ng/ml se considera que existe una insuficiencia; y por debajo de 20 ng/ml se establece la existencia de una deficiencia, que sería severa con cifras de 25-HCC inferiores a 10 ng/ml^{38,41}. Asimismo, ha emergido la teoría de la relación en forma de U entre los niveles de vitamina D y cualquier causa de mortalidad, enfermedad cardiovascular, determinados tipos de cáncer, caídas y fracturas, y que la intoxicación por vitamina D se observa con unos niveles séricos de 25-HCC >150 ng/ml⁴³. Las guías de práctica clínica recomiendan que los niveles de vitamina D en plasma no deben medirse rutinariamente

en la población general y solo debería ser medido en pacientes de poblaciones consideradas en riesgo para la deficiencia de esta hormona⁴⁴⁻⁴⁷.

En los últimos años se ha evidenciado que probablemente el déficit de vitamina D ha sido infraestimado y es mucho más prevalente de lo que se había reconocido. Se estima una prevalencia mundial de un billón de individuos con niveles de vitamina D deficitarios e insuficientes⁴² y se ha descrito que el 40-80% de la población adulta presenta déficit de vitamina D^{48,49} siendo de especial importancia en mujeres de países del Medio Este. Se han descrito numerosos factores de riesgo para la deficiencia de la vitamina D, como son la edad, hiperpigmentación cutánea, internamiento en instituciones, latitud distanciada del Ecuador, obesidad, tabaquismo, nefropatía, hepatopatía o determinados fármacos como los corticoides, fenitoína o el fenobarbital⁴⁹. De especial relevancia es la epidemia global de obesidad en países desarrollados, que influye de manera significativa en el déficit de vitamina D, dado el secuestro que tiene lugar de dicha hormona en el tejido adiposo⁴⁸.

Tabla 2. Niveles de vitamina D y riesgo de insuficiencia cardíaca (IC)

Primer autor Año Tipo de estudio	Pacientes (n)	Criterio de inclusión	Edad media (años) Sexo F (%)	Seguimiento	Resultados
Bansal N <i>et al.</i> 2014 Prospectivo	6.469	Población general libre de ECV establecida (<i>Multi Ethnic Study of Atherosclerosis</i>)	62 53	8,4 años	- Comparación entre pacientes con PTH <65 y ≥65 pg/ml; estos últimos presentaban un 50% (CI 95%: 3-20%) mayor riesgo de incidencia de IC y 5,3 g (CI 95%: 2,6-7,9 g) más masa ventricular izquierda por RNM - Sin asociación entre IC y 25-HCC
Wannamethee SG <i>et al.</i> 2014 Prospectivo	3.713	Población general edad 60-79 años con y sin ECV establecida	68 0	13 años	- En pacientes con PTH >55,6 pg/ml, riesgo de IC de <i>novo</i> del 1,66 HR (CI 95%: 1,30-2,1) - Sin asociación entre los niveles de 25-HCC, calcio o fósforo con riesgo de IC (HR=1,07; CI 95%: 0,67-1,71)
Kestenbaum B <i>et al.</i> 2011 Prospectivo	2.312	Sujetos sanos ≥65 años	75 NI	14 años	- En pacientes con 25-HCC <15 ng/ml, riesgo mayor del 29% (CI 95%: 5-55% mayor) de mortalidad por cualquier causa. Cada 10 ng/ml menos de 25-HCC se asoció a un 9% más de riesgo relativo de mortalidad (CI 95%: 2-17% mayor) - En pacientes con PTH ≥ 65 pg/ml, un riesgo mayor del 30% (CI 95%: 6- 61%) de incidencia de IC
Pilz S <i>et al.</i> 2008 Prospectivo	3.299	Pacientes caucásicos sometidos a un cateterismo cardíaco	63 NI	7,7 años	2,84 HR (IC 95%: 1,20-6,74) para muerte por IC y 5,05 HR (IC 95%: 2,13-11,97) para muerte súbita cuando se compara pacientes con hipovitaminosis D severa (25-HCC <10 ng/ml frente a pacientes con niveles óptimos de vitamina D (25-HCC >30 ng/ml). Correlación inversa con niveles de niveles de 25-HCC y 1,25(OH) ₂ D, y Nt-proBNP (r=-0,190 y -0,255, respectivamente; p<0,001) y con FEVI (p<0,001)

ECV: enfermedad cardiovascular; RMN: resonancia magnético nuclear; NI: no indicado; HR: *hazard ratio*; CI: intervalo de confianza; Nt-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

También es cierto que se ha objetivado un déficit de vitamina D tanto en población joven y aparentemente sana⁵⁰, describiéndose hasta en aproximadamente el 50% de los adultos jóvenes; incluso en estudios llevados a cabo en áreas con elevada exposición a luz solar como las Islas Canarias, Israel, Australia, Turquía, India o el Líbano, donde un 30-50% de los niños y adultos tienen unos niveles de 25-HCC <20 ng/ml⁵¹⁻⁵³.

Asimismo, datos obtenidos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) objetivaron una prevalencia de hipovitaminosis D del 74% en la población general, aumentando significativamente la prevalencia hasta el 89% cuando se tenía en cuenta únicamente a pacientes con IC y enfermedad coronaria ar-

terial (*odds ratio* [OR]=3,52; intervalo de confianza [CI] 95%: 1,58-7,84)⁵⁴. Otro estudio, de similares características en el que se incluyeron 4.105 sujetos de una población general con al menos una determinación de vitamina D, objetivó que únicamente el 36% de esta cohorte tenían unos niveles de vitamina D dentro de la normalidad. Una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca (90% relativa y 9% absoluta) se objetivó en sujetos con niveles de vitamina D ≤15 ng/ml, y en un seguimiento de 1,3±1,2 años de una población mayor de 50 años se objetivó una incidencia de nuevos casos de IC en el 2,5% de esta cohorte. En este estudio se concluyó que los niveles de vitamina D en plasma tienen una correlación inversa con el riesgo de desarrollar IC, y los

Tabla 3. Impacto pronóstico del déficit de vitamina D en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)

Primero autor Año Tipo de estudio	Pacientes (n)	Criterios de inclusión	Seguimiento	Niveles de vitamina D	Resultados
Gruson D <i>et al.</i> 2015 Prospectivo	170	IC NYHA II-IV con FEVI \leq 35%	4,1 años	NE	- Correlación inversa de los niveles de 1,25(OH) ₂ D con la severidad de IC (valores medios: NYHA II: 33,3 pg/ml, NYHA III: 23,4 pg/ml, NYHA IV: 14,0 pg/ml; p<0,001) - 1,25(OH) ₂ D y su <i>ratio</i> a PTH (1-84) predictor independiente de mortalidad cardiovascular en IC
Gostman I <i>et al.</i> 2012 Prospectivo	3.009 con IC/46.825 control	Pacientes \geq 45 años con IC vs. población control con 25-HCC medida	518 días	25-HCC <10 ng/ml	- Mayor mortalidad en pacientes con IC (HR=1,52; CI 95%: 1,21-1,92; p<0,001) - Reducción de mortalidad en pacientes que recibieron suplementación con vitamina D (HR 0,68; CI 95%: 0,54-0,85; p<0,0001)
Liu L <i>et al.</i> 2011 Prospectivo	548	IC NYHA II-IV hospitalizados	18 meses	NE	- Por cada 4 ng/ml de descenso de 25-HCC, mayor riesgo de muerte por objetivo final combinado de muerte por cualquier causa o insuficiencia cardíaca y rehospitalización (HR=1,09; CI 95%:1,00- 1,16) y mayor mortalidad por cualquier causa (HR=1,10; CI 95%: 1,00-1,22) - Sin efecto significativo en rehospitalización por IC

NYHA: escala *New York Heart Association*; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio*; CI: intervalo de confianza; NE: no especificado.

valores de riesgo ajustados para IC fueron de 2,01 y 1,3 para valores ente 16-30 ng/ml y \leq 15 ng/ml, respectivamente⁷.

También se ha demostrado elevada prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con IC evaluados para trasplante cardíaco, así como su correlación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la severidad de la IC⁵⁵. Esta relación también se ha objetivado por otros grupos usando controles sin insuficiencia cardíaca⁵⁶ incluso en pacientes más jóvenes, lo cual sugiere que existe una asociación entre IC y déficit de vitamina D que es independiente de la edad.

Por lo tanto, aunque existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en la población general aparentemente sana, este déficit parece ser más marcado en la población con IC (Tablas 1,2 y3).

RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La IC es una enfermedad con elevada repercusión socio-sanitaria, por eso se ha intentado hacer un esfuerzo especial a la hora de predecir el riesgo de desarrollar IC e identificar aquella población en riesgo en la que se debe enfatizar una prevención primaria más activa. Por ello, y dada la elevada morbimortalidad de la IC, resulta interesante encontrar marcadores pronósticos en esta patología que puedan predecir mortalidad. En este sentido también se ha intentado confirmar mediante estudios longitudi-

nales la asociación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de IC y de eventos adversos.

La vitamina D se ha asociado con el desarrollo de IC y como factor pronóstico independiente de mortalidad por IC y muerte súbita en un estudio prospectivo de 3.299 pacientes caucásicos sometidos a cateterismo cardíaco, con un seguimiento de 7,7 años de media. Cuando se compararon pacientes con hipovitaminosis D severa (25HCC <10 ng/ml) frente a pacientes con niveles óptimos de vitamina D (25-HCC >30 ng/ml), se obtuvo un *hazard ratio* (HR) de 2,84 (CI 95%: 1,20-6,74) para muerte por IC y 5,05 (CI 95%: 2,13-11,97) para muerte súbita. También se objetivó una correlación inversa entre los niveles de propéptido natriurético cerebral N-terminal (Nt-proBNP) y los niveles séricos de vitamina D, y una asociación inversa con la clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*)⁵⁷. Estos hallazgos también han sido corroborados posteriormente en un estudio de 2.312 sujetos sanos mayores de 65 años, donde se objetivó que pacientes con 25-HCC <15 ng/ml tenían un riesgo mayor del 29% (CI 95%: 5-55% mayor) de mortalidad por cualquier causa, y que por cada 10 ng/ml que disminuía el 25-HCC aumentaba un 9% el riesgo relativo de mortalidad (CI 95%: 2-17%)²⁰.

Los datos hasta el momento que relacionan los niveles de vitamina D con el riesgo de desarrollar IC son discrepantes. Por una parte, no se ha objetivado una asociación

inequívoca de los niveles de vitamina D con la incidencia de IC, pero por otra, sí que se ha objetivado su asociación con los niveles de PTH^{20,58,59}. Así, en un estudio de 6.469 personas de una población general libre de enfermedad cardiovascular establecida, con un seguimiento medio de 8,4 años, tras realizar una comparación de pacientes con niveles de PTH <65 pg/ml y PTH ≥65 pg/ml, estos últimos presentaban un 50% (CI 95%: 3-20%) de mayor riesgo de incidencia de IC y 5,3 g (CI 95%: 2,6- 7,9 g) más de masa ventricular izquierda determinada por RNM⁵⁸. Asimismo, en una cohorte de 3.713 varones de entre 60-79 años con y sin enfermedad cardiovascular, se objetivó que en pacientes con niveles de PTH >55,6 pg/ml, existía un mayor riesgo de IC de *novo* (HR=1,66; CI 95%: 1,30-2,1)⁵⁹. Estos hallazgos fueron demostrados previamente por Kestenbaum *et al.* en un estudio de 2.312 sujetos sanos ≥65 años de edad, en los que, tras un seguimiento de 14 años, objetivaron que los pacientes con PTH ≥65 pg/ml presentaban un mayor riesgo de un 30% (CI 95%: 6-61%) de incidencia de IC²⁰.

Esto es interesante dado que niveles elevados de PTH generalmente identifican a pacientes con niveles bajos de vitamina D, pudiéndose confundir la relación existente entre la hipovitaminosis D y los niveles de PTH con la IC. De hecho, el progresivo deterioro de la función renal, la inactividad física, así como la reducción de la absorción de calcio, son tanto causas como consecuencias de la hipovitaminosis D, que se asocian a su vez con un aumento de los niveles de PTH. Por tanto, a la luz de los estudios expuestos previamente, se puede extrapolar que se ha evidenciado que existe una asociación independiente de riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con niveles bajos de vitamina D o niveles elevados de PTH. Esto es interesante, pues algunos autores consideran que son los niveles de PTH los que predicen la enfermedad cardiovascular⁶⁰.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios en los que no solo se ha objetivado una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con IC, sino que también se ha relacionado a la vitamina D como marcador de enfermedad más severa y de mayor tasa de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha objetivado una relación inversa entre niveles de 25-HCC y niveles de péptido natriurético B (BNP) en pacientes con IC^{20,54}, así

como de función ventricular⁶¹, reportándose como marcador independiente de hospitalización por IC y mortalidad²⁰.

Sin embargo, también existe la teoría de que el déficit de vitamina D en pacientes con IC se produce porque estos pacientes tienen una peor clase funcional, están más débiles y, por lo tanto, tienen un estilo de vida más sedentario, por lo que tienen una menor exposición a la luz solar, lo que condiciona una menor producción de vitamina D en la piel y que tengan concentraciones más bajas de vitamina D⁶². Esto se pone en duda en distintos estudios en los que, tras un análisis multivariante con la cuantificación de la actividad física, se objetiva una asociación entre los niveles de vitamina D y la disfunción ventricular y la mortalidad por IC que sigue siendo significativa⁵⁶.

Finalmente, es interesante también comentar la fuerte asociación que se ha encontrado entre pacientes con fibrilación auricular e IC (dado que la fibrilación auricular es un desencadenante importante para la exacerbación de IC y fracaso terapéutico) en un estudio observacional en el que se incluyeron 180 pacientes separados en dos grupos, en base a si estaban en ritmo sinusal o fibrilación auricular permanente⁵⁶. En el grupo de fibrilación auricular se objetivó que los niveles plasmáticos de vitamina D eran significativamente menores (11,05 ng/ml frente a 20 ng/ml; p<0,001), los niveles de PTH eran significativamente mayores (76,7 frente a 55 pg/ml; p<0,001), y el tamaño auricular era significativamente mayor (45,03 mm/m² frente a 42,05 mm/m²; p<0,01) que en el grupo en ritmo sinusal. Resultaron ser predictores independientes de fibrilación auricular los niveles de vitamina D (OR=0,854; CI 95%: 0,805-0,907; p<0,001) y el tamaño auricular/superficie corporal (OR=1,077; CI 95%: 1,003-1,156; p<0,05). En este estudio se estableció el nivel de vitamina D como punto de corte predictivo de fibrilación auricular en 16,50 ng/ml (76,0% de sensibilidad y 65,5% de especificidad, área bajo la curva -AUC- =0,75; CI 95%: 0,67-0,82).

En conclusión, existe evidencia experimental y clínica que demuestra mecanismos fisiopatológicos plausibles y una asociación directa e indirecta entre la vitamina D con la IC y el sistema cardiovascular. El déficit de vitamina D es muy elevado en pacientes con IC y se podría asociar al pronóstico de estos pacientes^{4,6,8,10,17,19,20,24,30,31,35-37}.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93(9):1137-46.
- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(8):649-56.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail*. 2014;1(1):4-25.
- Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1725S-9.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72.
- Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2009;338(1):40-4.
- Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):963-8.
- D'Amore C, Marsico F, Parente A, Paolillo S, De Martino F, Gargiulo P, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):837-49.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491s-9s.
- Camici M, Galetta F, Franzoni F, Carpi A, Zangeneh F. Vitamin D and heart. *Intern Emerg Med*. 2013;8(Suppl 1):5-9.
- Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):521-4.
- Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(2):350-9.
- McMurray JJ, Packer M, Desay A, Gong J, Lefkowitz M. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2016;291:3.
- Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Neprilysin and natriuretic peptide regulation in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(4):151-7.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu SQ, Cao L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229-38.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta*. 2010;411(17-18):1354-60.
- Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010;55(5):1283-8.
- Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 2017;57(2):313-70.
- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):327-31.
- Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, Hofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1433-41.
- Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. *Heart Fail Rev*. 2010;15(6):543-62.
- Nozaki N, Yamaguchi S, Shirakabe M, Nakamura H, Tomoike H. Soluble tumor necrosis factor receptors are elevated in relation to severity of congestive heart failure. *Jpn Circ J*. 1997; 61:657-64.
- Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685-98.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
- Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003;2054-60.
- Gunja-Smith Z, Morales AR, Romanelli R, Woessner JF. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross-links. *Am J Pathol*. 1996;148(5):1639-48.
- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;97(23):12746-51.
- Weber KT, Weglicki WB, Simpson RU. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodeling of myocardium. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):500-8.
- Li YY, Kadokami T, Wang P, McTiernan CF, Feldman AM. MMP inhibition modulates TNF- α transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2015;282(3):H983-9.
- Akin F, Ayça B, Köse N, Duran M, Sarı M, Uysal OK, et al. Serum vitamin D levels are independently associated with severity of coronary artery disease. *J Investig Med*. 2016;60(6):869-73.
- de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1805-12.
- Molinari C, Uberti F, Grossini E, Carda S, Invernizzi M, Cisari C. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*. 2011; 27(6):661-8.
- Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Physiol*. 2012;303(9):954-62.
- Stach K, Kälsch AI, Nguyen XD, Elmas E, Kravlev S, Lang S, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D 3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology*. 2011;118(2):107-15.
- Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):89-100.
- Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;56(2):383-92.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretto-Castro M, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):234-40.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-6.
- Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73.
- Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
- Glendenning P, Inderjeeth CA, Holick M. Measuring vitamin D. *Clin Biochem*. 2012;38(12):901-6.
- Glendenning P, Inderjeeth CA. Vitamin D: Methods of 25 hydroxyvitamin D analysis, targeting at risk populations and selecting thresholds of treatment. *Clin Biochem*. 2012;45(12):901-6.
- Kennel K, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to

- test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-8.
47. Holick MF. NIH public vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
48. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:138-45.
49. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide health problem. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
50. Groba Marco M, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, García Santana S, González Padilla E, Santana P S, et al. Factores relacionados con insuficiencia de vitamina D en estudiantes de Medicina de Gran Canaria. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2:11-8.
51. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DRHK, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):477-82.
52. Fuleihan GE-H, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Shahine CH, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics.* 2004;107(4):e53-e53.
53. McGrath J, Kimlin M, Saha S, Eyles D, Parisi A. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Austr.* 2001;174: 150-151.
54. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1540-4.
55. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Adesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997;103(3):197-207.
56. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):105-12.
57. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927-35.
58. Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, Lima JA, et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):1-15.
59. Wannamethee GS, Welsh PW, Papacosta OP, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Hear Fail.* 2014;7(5):732-9.
60. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: The Tromso Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2004;11(1):69-74.
61. Zittermann A, Ernst JB. Calcitropic and phosphaturic hormones in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):971-9.
62. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? *Heart Fail Rev.* 2006;11(1):25-33.